*Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 139 del 16 giugno 1999 - Serie generale*

*Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b*
*Legge 23-12-1996, n. 662 Filiale di Roma*

# GAZZETTA UFFICIALE

## DELLA REPUBBLICA ITALIANA

*PARTE PRIMA* **Roma - Mercoledì, 16 giugno 1999** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI VIA ARENULA 70 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO LIBRERIA DELLO STATO PIAZZA G. VERDI 10 00100 ROMA CENTRALINO 85081

**N. 115**

## MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 13 maggio 1999.

**Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Humalog insulina lispro».** (Decreto n. 58/99).

# SOMMARIO

## MINISTERO DELLA SANITÀ

# DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

## MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 13 maggio 1999.

**Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Humalog insulina lispro».** (Decreto UAC/C N. 57/1999).

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

*EU/1/96/007/004 HUMALOG 100 U/ml soluzione iniettabile 5 penne cartucce preriempite da 3 ml;*

Titolare A.I.C.: Eli Lilly Nederland BV Krijtwal 17-23 3432 ZT Nieuwegein Nederland.

### IL DIRIGENTE GENERALE
DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Vista la decisione della Commissione europea del 26 marzo 1997, n. C(97) 892 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «HUMALOG insulina lispro»;

Vista la decisione della Commissione europea del 28 novembre 1997, n. C(97) 3658 che modifica le decisioni del 30 aprile 1996 e 26 marzo 1997 della specialità medicinale per uso umano «HUMALOG insulina lispro»;

Vista la decisione della Commissione europea del 10 marzo 1998, n. C(98) 579 che modifica le decisioni del 30 aprile 1996 e 26 marzo 1997 della specialità medicinale per uso umano «HUMALOG insulina lispro»;

Vista la decisione della Commissione europea dell'11 maggio 1998, n. C(98) 1296 che modifica le decisioni del 30 aprile 1996 e 26 marzo 1997 della specialità medicinale per uso umano «HUMALOG insulina lispro»;

Vista la decisione della Commissione europea del 6 novembre 1998, n. C(98) 3492 che modifica le decisioni del 30 aprile 1996 e 26 marzo 1997 della specialità medicinale per uso umano «HUMALOG insulina lispro»;

Vista la decisione della Commissione europea del 26 gennaio 1999, n. C(99) 176 che modifica le decisioni del 30 aprile 1996 e 26 marzo 1997 della specialità medicinale per uso umano «HUMALOG insulina lispro»;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della Direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera *H)*, della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8;

Vista la domanda con la quale la ditta ha chiesto la classificazione;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del Regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera del Comitato interministeriale per la programmazione economica del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 26-27 gennaio 1999 con il quale la Commissione unica del farmaco classifica in classe *C* la specialità medicinale Humalog;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «Humalog insulina lispro» debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale «Humalog insulina lispro» nella confezione indicata viene attribuito il seguente numero di identificazione nazionale:

HUMALOG 100 U/ml soluzione iniettabile 5 cartucce preriempite da 3 ml - n. 033637051/E (in base 10) 102JPV (in base 32);

Titolare A.I.C.: Eli Lilly Nederland BV - Krijtwal 17-23 3432 ZT Nieuwegein - Nederland.

Art. 2.

La specialità medicinale Humalog insulina lispro 5 cartucce preriempite da 3 ml è classificata in classe *C*.

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta Eli Lilly Nederland BV - Krijtwal 17-23 3432 ZT Nieuwegein - Nederland.

Roma, 13 maggio 1999

*Il dirigente generale:* MARTINI

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog 40 U/ml, soluzione iniettabile in flacone

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

| Principio attivo | Quantità per ml |
|---|---|
| insulina lispro<br>(originato da DNA ricombinante prodotto in *E. Coli*) | 40 U |

La concentrazione di insulina lispro è di 1,4 mg/ml nella formulazione da 40 U/ml.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Humalog è una soluzione acquosa sterile, limpida ed incolore di insulina lispro (Lys (B28), Pro (B29) analogo dell'insulina umana, originato da rDNA), aggiustata ad un pH di 7,0-7,8.
Soluzione iniettabile, in un flacone da 10 ml da usare insieme ad una apposita siringa (graduazione 40 U).

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio. Humalog è indicato inoltre nella stabilizzazione iniziale del diabete mellito.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog può essere somministrato subito prima dei pasti. Se necessario, Humalog può essere somministrato anche subito dopo i pasti. Humalog può essere somministrato insieme con un'insulina umana ad azione protratta. Humalog deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea o mediante infusione sottocutanea continua tramite pompa (vedi alla sezione 6.6d) e, sebbene non sia raccomandato, può essere somministrato anche per iniezione intramuscolare.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata.

Humalog agisce più rapidamente e la durata d'azione è minore (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. Questa rapida comparsa dell'attività fa sì che l'iniezione di Humalog (o, nel caso di somministrazione mediante infusione continua, il bolo di Humalog) possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

Humalog può essere somministrato in associazione ad un'insulina umana ad azione protratta, secondo il parere del medico.

### 4.3 Controindicazioni

Ipoglicemia.

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno dei suoi componenti.

### 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio.

La preparazione di Humalog ad attività più breve deve essere aspirata nella siringa per prima, per prevenire la contaminazione del flacone contenente la preparazione insulinica a più lunga attività. Seguire le istruzioni del medico riguardo alla possibilità di mescolare le insuline in anticipo o immediatamente prima dell'iniezione. E' importante seguire sempre lo stesso metodo.

I pazienti in trattamento con Humalog potranno richiedere un cambiamento del dosaggio rispetto a quello applicato con le relative insuline normali. L'eventuale aggiustamento del dosaggio può rendersi necessario con la prima dose, oppure in modo graduale nell'arco di alcune settimane o mesi.

I pazienti il cui controllo glicemico è migliorato in modo considerevole, ad esempio intensificando la terapia insulinica, possono perdere in parte o totalmente i sintomi premonitori dell'ipoglicemia e pertanto devono esserne informati.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza epatica o renale, oppure aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia.

La somministrazione di insulina lispro ai bambini deve essere presa in considerazione solo in caso sia atteso un beneficio superiore a quello derivante dall'impiego di insulina regolare.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fabbisogno di insulina può aumentare per effetto della contemporanea somministrazione di farmaci con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo, i $beta_2$ stimolanti (ritodrina, salbutamolo, terbutalina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di farmaci con attività ipoglicemizzante come gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (come ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici ed alcuni antidepressivi, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), i beta-bloccanti, l'octreotide, l'alcool.

Humalog non deve essere miscelato con insuline di origine animale.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog.

**4.6 Gravidanza ed allattamento**

Non ci sono esperienze significative sull'impiego di Humalog in gravidanza.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre.
Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine**

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze l'opportunità di porsi alla guida deve essere valutata.

**4.8 Effetti indesiderati**

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte.

Una allergia locale compare occasionalmente nei pazienti sotto forma di arrossamento, edema e prurito nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione. L'allergia sistemica, meno comune ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

Può verificarsi lipodistrofia nel luogo ove viene effettuata l'iniezione.

**4.9 Sovradosaggio**

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi a seguito della somministrazione di una quantità eccessiva di insulina o di insulina lispro in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone dovranno ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa.
Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analogo dell'insulina ad azione rapida. Codice ATC A10AB04

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Inoltre l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Insulina lispro ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), e ciò permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina regolare che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Insulina lispro agisce più rapidamente ed ha una durata d'azione più breve (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. Come accade con tutte le preparazioni di insulina, l'andamento temporale dell'azione di insulina lispro può variare da un individuo all'altro o, in tempi diversi, nello stesso individuo e dipende dalla sede di iniezione, dal flusso ematico, dalla temperatura corporea e dall'attività fisica. Il profilo tipico di attività (curva di utilizzazione del glucosio) successivo alla iniezione sottocutanea viene illustrato qui sotto.

Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, necessaria perché in un soggetto la concentrazione del glucosio nel sangue intero sia mantenuta intorno ai valori della glicemia a digiuno, ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di insulina lispro indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (cf. paragrafo 5.1).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test in vitro, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta a un mese, e sulla tossicologia a dodici mesi, non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni flacone contiene insulina lispro con i seguenti eccipienti:
(a) m-cresolo distillato (3,15 mg/ml), (b) glicerolo, (c) sodio fosfato bibasico 7 $H2O$ (d) zinco ossido, (e) acqua per preparazioni iniettabili, (f) acido cloridrico e (g) idrossido di sodio.
Questi eccipienti sono inclusi come:
(a) conservante e stabilizzante, (b) modulatore della tonicità, (c) agente tampone, (d) stabilizzante, (e) veicolo, (f) e (g) regolatori del pH.

### 6.2 Incompatibilità

I preparati di Humalog non devono essere miscelati con i preparati di insulina animale.

### 6.3 Periodo di validità

Due anni. Una volta aperta la confezione, 28 giorni.

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

I preparati di Humalog devono essere conservati in frigorifero ad una temperatura compresa tra +2° e +8°C. Non devono essere congelati o esposti ad un calore eccessivo o alla luce solare diretta. Se la conservazione in frigorifero non è possibile, il flacone in uso potrà essere tenuto alla temperatura ambiente (inferiore a 30°C) per un periodo massimo di 28 giorni, e senza essere esposto al calore e alla luce solare diretta.

### 6.5 Natura e contenuto della confezione

La soluzione è contenuta in flaconi di vetro flint del Tipo I, sigillati con tappi in butile o alobutile e chiusi saldamente con ghiere di alluminio. Può essere usato dimeticone od emulsione di silicone per trattare il tappo del flacone.

1 flacone di Humalog da 10 ml.

### 6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione <e per lo smaltimento>

a) <u>Istruzioni per la preparazione di una dose</u>

Controllare Humalog soluzione. Il prodotto deve essere limpido e incolore. Non usare Humalog se appare torbido, addensato, leggermente colorato o se sono visibili particelle solide.

i) Humalog

1. Lavarsi le mani.

2. Se si usa un flacone nuovo, togliere la capsula di plastica di protezione, ma **non** togliere il tappo.

3. Se lo schema posologico richiede la somministrazione contemporanea di insulina basale ed Humalog le due insuline possono essere miscelate nella siringa. Se si miscelano le insuline, attenersi alle istruzioni per la miscelazione riportate al punto (ii).

4. Aspirare nella siringa una quantità d'aria equivalente alla dose prescritta di Humalog. Passare un batuffolo di cotone imbevuto d'alcool sulla parte superiore del flacone. Inserire l'ago attraverso la parte superiore di gomma del flacone di Humalog e iniettare l'aria nel flacone.

5. Capovolgere il flacone e la siringa. Tenere saldamente il flacone e la siringa con una mano.

6. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia immersa, aspirare la dose corretta di Humalog nella siringa.

7. Prima di togliere l'ago dal flacone, controllare se sono presenti nella siringa delle bolle d'aria che riducono il contenuto di Humalog nella siringa stessa. In caso positivo, tenere la siringa verticale con la punta rivolta verso l'alto e picchiettarla lateralmente finchè le bolle d'aria non saliranno fino in superficie. Successivamente, spingerle fuori con lo stantuffo ed aspirare la dose prevista.

8. Togliere l'ago dal flacone e poggiare la siringa in modo tale che l'ago non venga a contatto con alcuna superficie.

ii) Istruzioni per l'uso di Humalog miscelato alle insuline umane ad azione protratta.

1. Humalog dovrà essere miscelato con insuline umane ad azione protratta solo con il consenso del medico.

2. Aspirare nella siringa una quantità d'aria equivalente a quella dell'insulina ad azione protratta da prelevare. Inserire l'ago nel flacone dell'insulina ad azione protratta e iniettarvi l'aria. Togliere l'ago.

3. A questo punto, iniettare aria nel flacone di Humalog nello stesso modo, ma **non** togliere l'ago.

4. Capovolgere il flacone e la siringa.

5. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia immersa, aspirare la dose corretta di Humalog nella siringa.

6. Prima di togliere l'ago dal flacone, controllare se sono presenti nella siringa delle bolle d'aria che riducono il contenuto di Humalog nella siringa stessa. In caso positivo, tenere la siringa verticale con la punta rivolta verso l'alto e picchiettarla lateralmente finchè le bolle d'aria non saliranno fino in superficie. Successivamente, spingerle fuori con lo stantuffo e aspirare la dose prevista.

7. Togliere l'ago dal flacone di Humalog e inserirlo nel flacone dell'insulina ad azione protratta. Capovolgere il flacone e la siringa. Tenere il flacone e la siringa saldamente con una mano e agitare leggermente. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia nell'insulina, prelevare la dose di insulina ad azione protratta.

8. Togliere l'ago e poggiare la siringa in modo tale che l'ago non venga a contatto con alcuna superficie.

b) Istruzioni per l'iniezione di una dose

1. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.

2. Disinfettare la cute con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool.

3. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire l'ago ed iniettare seguendo le istruzioni ricevute.

4. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non massaggiare.

5. Gettare via la siringa e l'ago in un luogo sicuro.

6. La sede di iniezione deve essere ruotata in modo tale che la stessa sede non venga usata con una frequenza maggiore di una volta al mese circa.

c) Miscelazione di insuline

Non miscelare l'insulina contenuta nei flaconi con l'insulina contenuta nelle cartucce.

d) Impiego di Humalog in pompe di infusione per insulina

Le pompe Minimed e Disetronic per l'infusione di insulina possono essere usate per somministrare insulina lispro. Leggete e seguite le istruzioni che accompagnano la pompa per infusione. Usate il catetere appropriato per la pompa. Cambiate il set di infusione ogni 48 ore, seguendo una tecnica di asepsi per il suo inserimento. Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informatene il vostro medico e considerate la necessità di ridurre o interrompere la vostra infusione di insulina. Un malfunzionamento della pompa od un'ostruzione del set di infusione può dare luogo ad un rapido rialzo dei livelli di glicemia. Se sospettate un'interruzione nel flusso di insulina, seguite le istruzioni riportate nella documentazione che accompagna il prodotto e, se lo ritenete opportuno, riferitelo al vostro medico. Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT Nieuwegein, Olanda

## 8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/007/001

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog 100 U/ml, soluzione iniettabile in flacone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

| Principio attivo | Quantità per ml |
|---|---|
| insulina lispro<br>(originato da DNA ricombinante prodotto in *E. Coli*) | 100 U |

La concentrazione di insulina lispro è di 3,5 mg/ml nella formulazione da 100 U/ml.

3. FORMA FARMACEUTICA

Humalog è una soluzione acquosa sterile, limpida ed incolore di insulina lispro (Lys (B28), Pro (B29) analogo dell'insulina umana, originato da rDNA), aggiustata ad un pH di 7,0-7,8.
Soluzione iniettabile, in un flacone da 10 ml da usare insieme ad una apposita siringa (graduazione 100 U).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio. Humalog è indicato inoltre nella stabilizzazione iniziale del diabete mellito.

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog può essere somministrato subito prima dei pasti. Se necessario, Humalog può essere somministrato anche subito dopo i pasti. Humalog può essere somministrato insieme con un'insulina umana ad azione protratta. Humalog deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea ó mediante infusione sottocutanea continua tramite pompa (vedi alla sezione 6.6d) e, sebbene non sia raccomandato, può essere somministrato anche per iniezione intramuscolare.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata.

Humalog agisce più rapidamente e la durata d'azione è minore (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. Questa rapida comparsa dell'attività fa sì che l'iniezione di Humalog (o, nel caso di somministrazione mediante infusione continua, il bolo di Humalog) possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

Humalog può essere somministrato in associazione ad un'insulina umana ad azione protratta, secondo il parere del medico.

4.3 Controindicazioni

Ipoglicemia.

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno dei suoi componenti.

**4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio.

La preparazione di Humalog ad attività più breve deve essere aspirata nella siringa per prima, per prevenire la contaminazione del flacone contenente la preparazione insulinica a più lunga attività. Seguire le istruzioni del medico riguardo alla possibilità di mescolare le insuline in anticipo o immediatamente prima dell'iniezione. E' importante seguire sempre lo stesso metodo.

I pazienti in trattamento con Humalog potranno richiedere un cambiamento del dosaggio rispetto a quello applicato con le relative insuline normali. L'eventuale aggiustamento del dosaggio può rendersi necessario con la prima dose, oppure in modo graduale nell'arco di alcune settimane o mesi.

I pazienti il cui controllo glicemico è migliorato in modo considerevole, ad esempio intensificando la terapia insulinica, possono perdere in parte o totalmente i sintomi premonitori dell'ipoglicemia e pertanto devono esserne informati.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza epatica o renale, oppure aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia.

La somministrazione di insulina lispro ai bambini deve essere presa in considerazione solo in caso sia atteso un beneficio superiore a quello derivante dall'impiego di insulina regolare.

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Il fabbisogno di insulina può aumentare per effetto della contemporanea somministrazione di farmaci con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo, i $beta_2$ stimolanti (ritodrina, salbutamolo, terbutalina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di farmaci con attività ipoglicemizzante come gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (come ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici ed alcuni antidepressivi, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), i beta-bloccanti, l'octreotide, l'alcool.

Humalog non deve essere miscelato con insuline di origine animale.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog.

**4.6 Gravidanza ed allattamento**

Non ci sono esperienze significative sull'impiego di Humalog in gravidanza.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre.
Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine**

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze l'opportunità di porsi alla guida deve essere valutata.

**4.8 Effetti indesiderati**

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte.

Una allergia locale compare occasionalmente nei pazienti sotto forma di arrossamento, edema e prurito nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione. L'allergia sistemica, meno comune ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

Può verificarsi lipodistrofia nel luogo ove viene effettuata l'iniezione.

**4.9 Sovradosaggio**

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi a seguito della somministrazione di una quantità eccessiva di insulina o di insulina lispro in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone dovranno ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa.
Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analogo dell'insulina ad azione rapida. Codice ATC A10AB04

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Inoltre l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Insulina lispro ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), e ciò permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina regolare che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Insulina lispro agisce più rapidamente ed ha una durata d'azione più breve (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. Come accade con tutte le preparazioni di insulina, l'andamento temporale dell'azione di insulina lispro può variare da un individuo all'altro o, in tempi diversi, nello stesso individuo e dipende dalla sede di iniezione, dal flusso ematico, dalla temperatura corporea e dall'attività fisica. Il profilo tipico di attività (curva di utilizzazione del glucosio) successivo alla iniezione sottocutanea viene illustrato qui sotto.

Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, necessaria perché in un soggetto la concentrazione del glucosio nel sangue intero sia mantenuta intorno ai valori della glicemia a digiuno, ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di insulina lispro indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (cf. paragrafo 5.1).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test in vitro, comprendenti il legame alle.sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta a un mese, e sulla tossicologia a dodici mesi, non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni flacone contiene insulina lispro con i seguenti eccipienti:
(a) m-cresolo distillato (3,15 mg/ml), (b) glicerolo, (c) sodio fosfato bibasico 7 H2O (d) zinco ossido, (e) acqua per preparazioni iniettabili, (f) acido cloridrico e (g) idrossido di sodio.
Questi eccipienti sono inclusi come:
(a) conservante e stabilizzante, (b) modulatore della tonicità, (c) agente tampone, (d) stabilizzante, (e) veicolo, (f) e (g) regolatori del pH.

### 6.2 Incompatibilità

I preparati di Humalog non devono essere miscelati con i preparati di insulina animale.

### 6.3 Periodo di validità

Due anni. Una volta aperta la confezione, 28 giorni.

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

I preparati di Humalog devono essere conservati in frigorifero ad una temperatura compresa tra +2° e +8°C. Non devono essere congelati o esposti ad un calore eccessivo o alla luce solare diretta. Se la conservazione in frigorifero non è possibile, il flacone in uso potrà essere tenuto alla temperatura ambiente (inferiore a 30°C) per un periodo massimo di 28 giorni, e senza essere esposto al calore e alla luce solare diretta.

### 6.5 Natura e contenuto della confezione

La soluzione è contenuta in flaconi di vetro flint del Tipo I, sigillati con tappi in butile o alobutile e chiusi saldamente con ghiere di alluminio. Può essere usato dimeticone od emulsione di silicone per trattare il tappo del flacone.

1 flacone di Humalog da 10 ml.

### 6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione <e per lo smaltimento>

a) <u>Istruzioni per la preparazione di una dose</u>

Controllare Humalog soluzione. Il prodotto deve essere limpido e incolore. Non usare Humalog se appare torbido, addensato, leggermente colorato o se sono visibili particelle solide.

i) <u>Humalog</u>

1. Lavarsi le mani.

2. Se si usa un flacone nuovo, togliere la capsula di plastica di protezione, ma **non** togliere il tappo.

3. Se lo schema posologico richiede la somministrazione contemporanea di insulina basale ed Humalog, le due insuline possono essere miscelate nella siringa. Se si miscelano le insuline, attenersi alle istruzioni per la miscelazione riportate al punto (ii).

4. Aspirare nella siringa una quantità d'aria equivalente alla dose prescritta di Humalog. Passare un batuffolo di cotone imbevuto d'alcool sulla parte superiore del flacone. Inserire l'ago attraverso la parte superiore di gomma del flacone di Humalog e iniettare l'aria nel flacone.

5. Capovolgere il flacone e la siringa. Tenere saldamente il flacone e la siringa con una mano.

6. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia immersa, aspirare la dose corretta di Humalog nella siringa.

7. Prima di togliere l'ago dal flacone, controllare se sono presenti nella siringa delle bolle d'aria che riducono il contenuto di Humalog nella siringa stessa. In caso positivo, tenere la siringa verticale con la punta rivolta verso l'alto e picchiettarla lateralmente finchè le bolle d'aria non saliranno fino in superficie. Successivamente, spingerle fuori con lo stantuffo ed aspirare la dose prevista.

8. Togliere l'ago dal flacone e poggiare la siringa in modo tale che l'ago non venga a contatto con alcuna superficie.

ii) <u>Istruzioni per l'uso di Humalog miscelato alle insuline umane ad azione protratta</u>

1. Humalog dovrà essere miscelato con insuline umane ad azione protratta solo con il consenso del medico.

2. Aspirare nella siringa una quantità d'aria equivalente a quella dell'insulina ad azione protratta da prelevare. Inserire l'ago nel flacone dell'insulina ad azione protratta e iniettarvi l'aria. Togliere l'ago.

3. A questo punto, iniettare aria nel flacone di Humalog nello stesso modo, ma **non** togliere l'ago.

4. Capovolgere il flacone e la siringa.

5. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia immersa, aspirare la dose corretta di Humalog nella siringa.

6. Prima di togliere l'ago dal flacone, controllare se sono presenti nella siringa delle bolle d'aria che riducono il contenuto di Humalog nella siringa stessa. In caso positivo, tenere la siringa verticale con la punta rivolta verso l'alto e picchiettarla lateralmente finchè le bolle d'aria non saliranno fino in superficie. Successivamente, spingerle fuori con lo stantuffo e aspirare la dose prevista.

7. Togliere l'ago dal flacone di Humalog e inserirlo nel flacone dell'insulina ad azione protratta. Capovolgere il flacone e la siringa. Tenere il flacone e la siringa saldamente con una mano e agitare leggermente. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia nell'insulina, prelevare la dose di insulina ad azione protratta.

8. Togliere l'ago e poggiare la siringa in modo tale che l'ago non venga a contatto con alcuna superficie.

**b) <u>Istruzioni per l'iniezione di una dose</u>**

1. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.

2. Disinfettare la cute con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool.

3. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire l'ago ed iniettare seguendo le istruzioni ricevute.

4. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non massaggiare.

5. Gettare via la siringa e l'ago in un luogo sicuro.

6. La sede di iniezione deve essere ruotata in modo tale che la stessa sede non venga usata con una frequenza maggiore di una volta al mese circa.

c) Miscelazione di insuline

Non miscelare l'insulina contenuta nei flaconi con l'insulina contenuta nelle cartucce.

d) Impiego di Humalog in pompe di infusione per insulina

Le pompe Minimed e Disetronic per l'infusione di insulina possono essere usate per somministrare insulina lispro. Leggete e seguite le istruzioni che accompagnano la pompa per infusione. Usate il catetere appropriato per la pompa. Cambiate il set di infusione ogni 48 ore, seguendo una tecnica di asepsi per il suo inserimento. Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informatene il vostro medico e considerate la necessità di ridurre o interrompere la vostra infusione di insulina. Un malfunzionamento della pompa od un'ostruzione del set di infusione può dare luogo ad un rapido rialzo dei livelli di glicemia. Se sospettate un'interruzione nel flusso di insulina, seguite le istruzioni riportate nella documentazione che accompagna il prodotto e, se lo ritenete opportuno, riferitelo al vostro medico. Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT Nieuwegein, Olanda

## 8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/007/002

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog 100 U/ml, soluzione iniettabile in cartuccia

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

| Principio attivo | Quantità per ml |
|---|---|
| insulina lispro<br>(originato da DNA ricombinante prodotto in *E. Coli*) | 100 U |

La concentrazione di insulina lispro è di 3,5 mg/ml nella formulazione da 100 U/ml.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Humalog è una soluzione acquosa sterile, limpida ed incolore di insulina lispro (Lys (B28), Pro (B29) analogo dell'insulina umana, originato da rDNA), aggiustata ad un pH di 7,0-7,8.
Soluzione iniettabile, in una cartuccia da 1,5 ml. Da usare con una penna con marchio CE come raccomandato nelle informazioni fornite dal produttore del dispositivo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio. Humalog è indicato inoltre nella stabilizzazione iniziale del diabete mellito.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog può essere somministrato subito prima dei pasti. Se necessario, Humalog può essere somministrato anche subito dopo i pasti. Humalog può essere somministrato insieme con un'insulina umana ad azione protratta. Humalog deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea o mediante infusione sottocutanea continua tramite pompa (vedi alla sezione 6.6d) e, sebbene non sia raccomandato, può essere somministrato anche per iniezione intramuscolare.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata.

Humalog agisce più rapidamente e la durata d'azione è minore (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. Questa rapida comparsa dell'attività fa sì che l'iniezione di Humalog (o, nel caso di somministrazione mediante infusione continua, il bolo di Humalog) possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

Humalog può essere somministrato in associazione ad un'insulina umana ad azione protratta, secondo il parere del medico.

**4.3 Controindicazioni**

Ipoglicemia.

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno dei suoi componenti.

**4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego**

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio.

I pazienti in trattamento con Humalog potranno richiedere un cambiamento del dosaggio rispetto a quello applicato con le relative insuline normali. L'eventuale aggiustamento del dosaggio può rendersi necessario con la prima dose, oppure in modo graduale nell'arco di alcune settimane o mesi.

I pazienti il cui controllo glicemico è migliorato in modo considerevole, ad esempio intensificando la terapia insulinica, possono perdere in parte o totalmente i sintomi premonitori dell'ipoglicemia e pertanto devono esserne informati.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito chc i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza epatica o renale, oppure aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia.

Se vi viene abitualmente prescritto l'uso del prodotto in flaconi da 40 U/ml, non prelevate insulina da una cartuccia da 100 U/ml usando lo stesso tipo di siringa che impiegate con il flacone da 40 U/ml.

La somministrazione di insulina lispro ai bambini deve essere presa in considerazione solo in caso sia atteso un beneficio superiore a quello derivante dall'impiego di insulina regolare.

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Il fabbisogno di insulina può aumentare per effetto della contemporanea somministrazione di farmaci con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo, i $beta_2$ stimolanti (ritodrina, salbutamolo, terbutalina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di farmaci con attività ipoglicemizzante come gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (come ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici ed alcuni antidepressivi, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), i beta-bloccanti, l'octreotide, l'alcool.

Humalog non deve essere miscelato con insuline di origine animale.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog.

### 4.6 Gravidanza ed allattamento

Non ci sono esperienze significative sull'impiego di Humalog in gravidanza.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze l'opportunità di porsi alla guida deve essere valutata.

### 4.8 Effetti indesiderati

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte.

Una allergia locale compare occasionalmente nei pazienti sotto forma di arrossamento, edema e prurito nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione. L'allergia sistemica, meno comune ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

Può verificarsi lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione.

### 4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi a seguito della somministrazione di una quantità eccessiva di insulina o di insulina lispro in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone dovranno ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categória farmacoterapeutica: analogo dell'insulina ad azione rapida. Codice ATC A10AB04

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Inoltre l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Insulina lispro ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), e ciò permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina regolare che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Insulina lispro agisce più rapidamente ed ha una durata d'azione più breve (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. Come accade con tutte le preparazioni di insulina, l'andamento temporale dell'azione di insulina lispro può variare da un individuo all'altro o, in tempi diversi, nello stesso individuo e dipende dalla sede di iniezione, dal flusso ematico, dalla temperatura corporea e dall'attività fisica. Il profilo tipico di attività (curva di utilizzazione del glucosio) successivo alla iniezione sottocutanea viene illustrato qui sotto.

Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, necessaria perché in un soggetto la concentrazione del glucosio nel sangue intero sia mantenuta intorno ai valori della glicemia a digiuno, ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

**5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La farmacocinetica di insulina lispro indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (cf. paragrafo 5.1).

**5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nei test in vitro, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta a un mese, e sulla tossicologia a dodici mesi, non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

**6.1 Elenco degli eccipienti**

Ogni cartuccia contiene insulina lispro con i seguenti eccipienti:
(a) m-cresolo distillato (3,15 mg/ml), (b) glicerolo, (c) sodio fosfato bibasico 7 H2O (d) zinco ossido, (e) acqua per preparazioni iniettabili, (f) acido cloridrico e (g) idrossido di sodio.
Questi eccipienti sono inclusi come:
(a) conservante e stabilizzante, (b) modulatore della tonicità, (c) agente tampone, (d) stabilizzante, (e) veicolo, (f) e (g) regolatori del pH.

**6.2 Incompatibilità**

I preparati di Humalog non devono essere miscelati con i preparati di insulina animale.

**6.3 Periodo di validità**

Due anni. Una volta aperta la confezione, 28 giorni.

**6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

I preparati di Humalog devono essere conservati in frigorifero ad una temperatura compresa tra +2° e +8°C. Non devono essere congelati o esposti ad un calore eccessivo o alla luce solare diretta. Se la conservazione in frigorifero non è possibile, la cartuccia potrà essere tenuta alla temperatura ambiente (inferiore a 30°C) per un periodo massimo di 28 giorni, e senza essere esposta al calore e alla luce solare diretta. Dopo l'introduzione nella penna, la cartuccia e la penna non devono essere refrigerate.

**6.5 Natura e contenuto della confezione**

La soluzione è contenuta in cartucce di vetro flint del Tipo I, sigillate con chiusure a disco in butile o alobutile e testine a stantuffo e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Può essere usato dimeticone od emulsione di silicone per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia.

5 cartucce di Humalog da 1,5 ml per penna da 1,5 ml

**6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione <e per lo smaltimento>**

a) <u>Istruzioni per la preparazione di una dose</u>

Controllare Humalog soluzione. Il prodotto deve essere limpido e incolore. Non usare Humalog se appare torbido, addensato, leggermente colorato o se sono visibili particelle solide.

Di seguito, vengono riportate le indicazioni generali. Per il caricamento della cartuccia, l'inserimento dell'ago e la somministrazione dell'insulina, si consiglia di seguire le istruzioni del produttore del dispositivo a penna per iniezione.

b) Istruzioni per l'iniezione di una dose

1. Lavarsi le mani.

2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.

3. Disinfettare la cute con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool.

4. Togliere il cappuccio di protezione dell'ago.

5. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire quindi l'ago.

6. Premere lo stantuffo.

7. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non massaggiare.

8. Rimuovere l'ago utilizzando il relativo cappuccio di protezione e gettarlo via in un luogo sicuro.

9. La sede di iniezione deve essere ruotata in modo tale che la stessa sede non venga usata con una frequenza maggiore di una volta al mese circa.

c) Miscelazione di insuline

Non miscelare l'insulina contenuta nei flaconi con l'insulina contenuta nelle cartucce.

d) Impiego di Humalog in pompe di infusione per insulina

Le pompe Minimed e Disetronic per l'infusione di insulina possono essere usate per somministrare insulina lispro. Leggete e seguite le istruzioni che accompagnano la pompa per infusione. Usate il catetere appropriato per la pompa. Cambiate il set di infusione ogni 48 ore, seguendo una tecnica di asepsi per il suo inserimento. Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informatene il vostro medico e considerate la necessità di ridurre o interrompere la vostra infusione di insulina. Un malfunzionamento della pompa od un'ostruzione del set di infusione può dare luogo ad un rapido rialzo dei livelli di glicemia. Se sospettate un'interruzione nel flusso di insulina, seguite le istruzioni riportate nella documentazione che accompagna il prodotto e, se lo ritenete opportuno, riferitelo al vostro medico. Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

## 7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT Nieuwegein, Olanda

## 8 NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/007/003

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog 100 U/ml, soluzione iniettabile in cartuccia

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

| Principio attivo | Quantità per ml |
|---|---|
| insulina lispro<br>(originato da DNA ricombinante prodotto in *E. Coli*) | 100 U |

La concentrazione di insulina lispro è di 3,5 mg/ml nella formulazione da 100 U/ml.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Humalog è una soluzione acquosa sterile, limpida ed incolore di insulina lispro (Lys (B28), Pro (B29) analogo dell'insulina umana, originato da rDNA), aggiustata ad un pH di 7,0-7,8.
Soluzione iniettabile, in una cartuccia da 3,0 ml. Da usare con una penna con marchio CE come raccomandato nelle informazioni fornite dal produttore del dispositivo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio. Humalog è indicato inoltre nella stabilizzazione iniziale del diabete mellito.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog può essere somministrato subito prima dei pasti. Se necessario, Humalog può essere somministrato anche subito dopo i pasti. Humalog può essere somministrato insieme con un'insulina umana ad azione protratta. Humalog deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea o mediante infusione sottocutanea continua tramite pompa (vedi alla sezione 6.6d) e, sebbene non sia raccomandato, può essere somministrato anche per iniezione intramuscolare.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata.

Humalog agisce più rapidamente e la durata d'azione è minore (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. Questa rapida comparsa dell'attività fa sì che l'iniezione di Humalog (o, nel caso di somministrazione mediante infusione continua, il bolo di Humalog) possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

Humalog può essere somministrato in associazione ad un'insulina umana ad azione protratta, secondo il parere del medico.

### 4.3 Controindicazioni

Ipoglicemia.

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno dei suoi componenti.

### 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio.

I pazienti in trattamento con Humalog potranno richiedere un cambiamento del dosaggio rispetto a quello applicato con le relative insuline normali. L'eventuale aggiustamento del dosaggio può rendersi necessario con la prima dose, oppure in modo graduale nell'arco di alcune settimane o mesi.

I pazienti il cui controllo glicemico è migliorato in modo considerevole, ad esempio intensificando la terapia insulinica, possono perdere in parte o totalmente i sintomi premonitori dell'ipoglicemia e pertanto devono esserne informati.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza epatica o renale, oppure aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia.

Se vi viene abitualmente prescritto l'uso del prodotto in flaconi da 40 U/ml, non prelevate insulina da una cartuccia da 100 U/ml usando lo stesso tipo di siringa che impiegate con il flacone da 40 U/ml.

La somministrazione di insulina lispro ai bambini deve essere presa in considerazione solo in caso sia atteso un beneficio superiore a quello derivante dall'impiego di insulina regolare.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fabbisogno di insulina può aumentare per effetto della contemporanea somministrazione di farmaci con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo, i $beta_2$ stimolanti (ritodrina, salbutamolo, terbutalina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di farmaci con attività ipoglicemizzante come gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (come ad esempio l'acido acetisalicilico), gli antibiotici sulfamidici ed alcuni antidepressivi, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), i beta-bloccanti, l'octreotide, l'alcool.

Humalog non deve essere miscelato con insuline di origine animale.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog.

### 4.6 Gravidanza ed allattamento

Non ci sono esperienze significative sull'impiego di Humalog in gravidanza.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze l'opportunità di porsi alla guida deve essere valutata.

### 4.8 Effetti indesiderati

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte.

Una allergia locale compare occasionalmente nei pazienti sotto forma di arrossamento, edema e prurito nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione. L'allergia sistemica, meno comune ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

Può verificarsi lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione.

### 4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi a seguito della somministrazione di una quantità eccessiva di insulina o di insulina lispro in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone devono ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analogo dell'insulina ad azione rapida. Codice ATC A10AB04

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Inoltre l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Insulina lispro ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), e ciò permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina regolare che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Insulina lispro agisce più rapidamente ed ha una durata d'azione più breve (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. Come accade con tutte le preparazioni di insulina, l'andamento temporale dell'azione di insulina lispro può variare da un individuo all'altro o, in tempi diversi, nello stesso individuo e dipende dalla sede di iniezione, dal flusso ematico, dalla temperatura corporea e dall'attività fisica. Il profilo tipico di attività (curva di utilizzazione del glucosio) successivo alla iniezione sottocutanea viene illustrato qui sotto.

Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, necessaria perché in un soggetto la concentrazione del glucosio nel sangue intero sia mantenuta intorno ai valori della glicemia a digiuno, ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di insulina lispro indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (cf. paragrafo 5.1).

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test in vitro, comprendenti il legame alle scdi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta a un mese, e sulla tossicologia a dodici mesi, non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni cartuccia contiene insulina lispro ed i seguenti eccipienti:
(a) m-cresolo distillato (3,15 mg/ml), (b) glicerolo, (c) sodio fosfato bibasico 7 H2O (d) zinco ossido, (e) acqua per preparazioni iniettabili, (f) acido cloridrico e (g) idrossido di sodio.
Questi eccipienti sono inclusi come:
(a) conservante e stabilizzante, (b) modulatore della tonicità, (c) agente tampone, (d) stabilizzante, (e) veicolo, (f) e (g) regolatori del pH.

### 6.2 Incompatibilità

I preparati di Humalog non devono essere miscelati con i preparati di insulina animale.

### 6.3 Periodo di validità

Due anni. Una volta aperta la confezione, 28 giorni.

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

I preparati di Humalog devono essere conservati in frigorifero ad una temperatura compresa tra +2° e +8°C. Non devono essere congelati o esposti ad un calore eccessivo o alla luce solare diretta. Se la conservazione in frigorifero non è possibile, la cartuccia potrà essere tenuta alla temperatura ambiente (inferiore a 30°C) per un periodo massimo di 28 giorni, e senza essere esposta al calore e alla luce solare diretta. Dopo l'introduzione nella penna, la cartuccia e la penna non devono essere refrigerate.

### 6.5 Natura e contenuto della confezione

La soluzione è contenuta in cartucce di vetro flint Tipo I, sigillate con chiusure a disco in butile o alobutile e testine a stantuffo e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Può essere usato dimeticone od emulsione di silicone per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia.

5 cartucce di Humalog da 3 ml per penna da 3 ml

### 6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione <e per lo smaltimento>

a) <u>Istruzioni per la preparazione di una dose</u>

Controllare Humalog soluzione. Il prodotto deve essere limpido e incolore. Non usare Humalog se appare torbido, addensato, leggermente colorato o se sono visibili particelle solide.

Di seguito vengono riportate le indicazioni generali. Per il caricamento della cartuccia, l'inserimento dell'ago e la somministrazione dell'insulina, si consiglia di seguire le istruzioni del produttore del dispositivo a penna per iniezione.

b) Istruzioni per l'iniezione di una dose

1. Lavarsi le mani.

2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.

3. Disinfettare la cute con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool.

4. Togliere il cappuccio di protezione dell'ago.

5. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire quindi l'ago.

6. Premere lo stantuffo.

7. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non massaggiare.

8. Rimuovere l'ago utilizzando il relativo cappuccio di protezione e gettarlo via in un luogo sicuro.

9. La sede di iniezione deve essere ruotata in modo tale che la stessa sede non venga usata con una frequenza maggiore di una volta al mese circa.

c) Miscelazione di insuline

Non miscelare l'insulina contenuta nei flaconi con l'insulina contenuta nelle cartucce.

d) Impiego di Humalog in pompe di infusione per insulina

Le pompe Minimed e Disetronic per l'infusione di insulina possono essere usate per somministrare insulina lispro. Leggete e seguite le istruzioni che accompagnano la pompa per infusione. Usate il catetere appropriato per la pompa. Cambiate il set di infusione ogni 48 ore, seguendo una tecnica di asepsi per il suo inserimento. Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informatene il vostro medico e considerate la necessità di ridurre o interrompere la vostra infusione di insulina. Un malfunzionamento della pompa od un'ostruzione del set di infusione può dare luogo ad un rapido rialzo dei livelli di glicemia. Se sospettate un'interruzione nel flusso di insulina, seguite le istruzioni riportate nella documentazione che accompagna il prodotto e, se lo ritenete opportuno, riferitelo al vostro medico. Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT Nieuwegein, Olanda

## 8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/007/004

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A - ETICHETTATURA

ETICHETTA FLACONE

---

EU/1/96/007/001

Humalog 40 U/ml
soluzione iniettabile
in flacone
10 ml (1,4 mg/ml)

Insulina lispro

Per uso sottocutaneo

Data di scadenza/Lotto n°

---

ASTUCCIO FLACONE

---

EU/1/96/007/001

10 ml

Humalog 40 U/ml
soluzione iniettabile
in flacone
(1,4 mg/ml)

Insulina lispro

(originata da DNA ricombinante)

---

Conservare fra 2° e 8°C.

Evitare il congelamento.

Durante l'uso, i flaconi possono essere tenuti a temperatura ambiente (inferiore a 30°C) per 28 giorni, avendo cura di non esporli alla luce diretta del sole o a fonti di calore.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo.

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica.

Contiene glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7 H2O e *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.

Idrossido di sodio o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

Eli Lilly Nederland B.V.
Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein
Olanda

---

Data di scadenza/Lotto n°

---

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

ETICHETTA FLACONE

EU/1/96/007/002

Humalog 100 U/ml
soluzione iniettabile
in flacone
10 ml (3,5 mg/ml)

Insulina lispro

Per uso sottocutaneo

Data di scadenza /Lotto n°

ASTUCCIO FLACONE

---

EU/1/96/007/002

10 ml

Humalog 100 U/ml
soluzione iniettabile
in flacone
(3,5 mg/ml)

Insulina lispro

(originata da DNA ricombinante)

---

Conservare fra 2° e 8° C.

Evitare il congelamento.

Durante l'uso, i flaconi possono essere tenuti a temperatura ambiente (inferiore a 30° C) per 28 giorni, avendo cura di non esporli alla luce diretta del sole o a fonti di calore.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo.

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica.

Contiene glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7 $H_2O$ e *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.

Idrossido di sodio o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

Eli Lilly Nederland B.V
Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein
Olanda

---

Data di scadenza / Lotto n°

---

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

ETICHETTA

---

EU/1/96/007/003

Humalog 100 U/ml
Soluzione iniettabile
in cartuccia
1,5 ml (3,5 mg/ml)

Insulina lispro

Per uso sottocutaneo

Data di scadenza /Lotto n°

---

ASTUCCIO

---

EU/1/96/007/003

5 cartucce da 1,5 ml

Humalog 100 U/ml
Soluzione iniettabile
in cartuccia
1.5 ml (3,5 mg/ml)

Insulina lispro

(originata da DNA ricombinante)

---

ASTUCCIO APERTO

---

Queste cartucce devono essere usate solo con una penna da 1,5 ml.

Conservare fra 2° e 8° C

Evitare il congelamento.

Durante l'uso, le cartucce possono essere tenute a temperatura ambiente (inferiore a 30° C) per 28 giorni, avendo cura di non esporle alla luce diretta del sole o a fonti di calore.

Durante l'uso le cartucce non devono essere refrigerate.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

Se vi viene abitualmente prescritto l'uso del prodotto in flaconi da 40 U/ml, non prelevate insulina da una cartuccia da 100 U/ml usando lo stesso tipo di siringa che impiegate con il flacone da 40 U/ml.

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo.

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica.

Contiene glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7 $H_2O$ e *m*-cresolo come conservante in acqua per preparzioni iniettabili.

Idrossido di sodio o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

Eli Lilly Nederland B.V
Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein
Olanda

---

ASTUCCIO (continua)

---

5 cartucce da 1,5 ml

Humalog 100 U/ml
Soluzione iniettabile
in cartuccia
1.5 ml (3,5 mg/ml)

Insulina lispro

---

Data di scadenza / Lotto n°

Per aprire, sollevare qui e tirare

Humalog

Insulina lispro

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

---

ETICHETTA

---

EU/1/97/007/004

Humalog 100 U/ml
Soluzione iniettabile
in cartuccia
3 ml (3,5 mg/ml)

Insulina lispro

Per uso sottocutaneo

Data di scadenza / Lotto n°

---

ASTUCCIO

---

EU/1/97/007/004

5 cartucce da 3 ml

Humalog 100 U/ml
Soluzione iniettabile
in cartuccia
3 ml (3,5 mg/ml)

Insulina lispro

(originata da DNA ricombinante)

---

ASTUCCIO APERTO

---

Queste cartucce devono essere usate solo con una penna da 3 ml

Conservare fra 2° e 8°C.

Evitare il congelamento.

Durante l'uso, le cartucce possono essere tenute a temperatura ambiente (inferiore a 30°C) per 28 giorni, avendo cura di non esporle alla luce diretta del sole o a fonti di calore.

Durante l'uso le cartucce non devono essere refrigerate.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini.

Se vi viene abitualmente prescritto l'uso del prodotto in flaconi da 40 U/ml, non prelevate insulina da una cartuccia da 100 U/ml usando lo stesso tipo di siringa che impiegate con il flacone da 40 U/ml.

Soluzione iniettabile per uso sottocutaneo.

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica.

Contiene glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7 $H_2O$ e *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.

Idrossido di sodio o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

Eli Lilly Nederland B.V.
Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein
Olanda

---

ASTUCCIO (continua)

---

5 cartucce da 3 ml

Humalog 100 U/ml
Soluzione iniettabile
in cartuccia
3 ml (3,5 mg/ml)

Insulina lispro

---

Data di scadenza / Lotto n°

Per aprire, sollevare qui e tirare

Humalog

Insulina lispro

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

---

## B - FOGLIO ILLUSTRATIVO

**Humalog 40 U/ml, soluzione iniettabile in flacone**
**(insulina lispro)**

### Che cosa dovete sapere su Humalog flaconi?

Leggete attentamente tutto questo foglio illustrativo prima di cominciare ad usare Humalog. Questo foglio illustrativo non contiene tutte le informazioni su Humalog che potreste aver bisogno di conoscere per cui, per qualunque dubbio, rivolgetevi al vostro medico, al farmacista o ad un infermiere del centro antidiabetico. Questo foglio illustrativo contiene informazioni solo per l'uso di Humalog in flaconi.

### Cosa é Humalog?

Questo medicinale si chiama Humalog 40 U/ml, soluzione iniettabile in flacone per via sottocutanea. Esso viene usato per la terapia del diabete. Il principio attivo in esso contenuto é l'insulina lispro, che é una forma sintetica di insulina umana. Essa agisce più rapidamente dell'insulina umana normale, grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Di norma dovete iniettarvi Humalog entro i 15 minuti precedenti un pasto. La concentrazione del farmaco é di 40 unità per ogni millilitro (40 U/ml) di soluzione iniettabile e ogni flacone contiene 400 unità (10 millilitri).

Humalog contiene inoltre i seguenti eccipienti: m-cresolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico 7 H2O, ossido di zinco ed acqua per preparazioni iniettabili. Idrossido di sodio o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

### CONFEZIONE

**Controllate sempre sulla confezione e sull'etichetta del flacone il nome e il tipo di insulina che vi viene consegnata dal farmacista. Assicuratevi che la vostra confezione di Humalog corrisponda a quella che il vostro medico vi ha prescritto.**

Humalog viene preparato in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante"· esso é una forma modificata di insulina umana, ed é quindi diverso dalle altre insuline di origine umana od animale. Humalog è strutturalmente simile all'insulina umana, che é un ormone naturale prodotto dal pancreas.

Humalog é prodotto da:

- Lilly France S.A., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Lilly Deutschland GmbH, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germania.
- Lilly S.A. Avda. de la Industria 30, Poligono Industrial, 28108 Alcobendas (Madrid), Spagna.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT Nieuwegein, Olanda.

### Perché dovete usare Humalog?

La vostra malattia, il diabete, deriva dal fatto che il vostro pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog sostituisce l'insulina prodotta dal vostro organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Il farmaco agisce molto rapidamente e dura per un periodo di tempo più breve rispetto ad un'insulina solubile (da 2 a 5 ore).

Il vostro medico può prescrivervi l'uso di Humalog insieme ad un'insulina umana ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionata con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambiate tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Fate molta attenzione quando cambiate il tipo di insulina.

**Prima di iniettarvi Humalog**

**Rendete privo di rischi l'uso di Humalog.**

- **Se ritenete che stia subentrando una situazione di "ipoglicemia" (basso livello di zucchero nel sangue), non iniettatevi Humalog e non ponetevi alla guida. Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**

- Se avete avuto una reazione allergica ad un prodotto Humalog (vedete al paragrafo D), informatene il vostro medico, il farmacista, o un infermiere del centro antidiabetico.

- Se il vostro livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che state effettuando, potreste non accorgervi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. Dovete porre molta attenzione all'orario e alla quantità dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Dovete inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.

- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il trasferimento da insulina animale ad insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se avete frequentemente ipoglicemia, o avete difficoltà nel riconoscerla, parlatene con il vostro medico.

**Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, riferitelo al vostro medico, al farmacista, o all'infermiere del centro antidiabetico.**

- Siete stato malato di recente?

- State assumendo **altri** farmaci? I vostri fabbisogni insulinici possono cambiare se state assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se state effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assumete ipoglicemizzanti orali, aspirina, antibiotici sulfamidici, octreotide, "$beta_2$ stimolanti" (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina), alcuni antidepressivi.

- Avete problemi con il fegato o con i reni?

- State facendo più esercizio fisico del solito?

- Siete incinta, o state programmando una gravidanza, o state allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se state allattando, potreste aver bisogno di modificare la quantità di insulina che state assumendo o la dieta.

Il vostro fabbisogno insulinico può cambiare se assumete dell'alcool.

Inoltre avvertite il vostro medico, il farmacista, o un infermiere del centro antidiabetico se state programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari Paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando siete a casa.

**Istruzioni per l'uso di Humalog**

**Dosaggio**

- Di norma, dovete iniettarvi Humalog nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, potete effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, seguite esattamente le istruzioni del vostro medico: esse valgono esclusivamente per voi. Seguitele esattamente e fatevi controllare periodicamente nel centro antidiabetico.

- Se cambiate il tipo di insulina che state usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potreste avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.

- Effettuate l'iniezione di Humalog sotto la cute. Fate una iniezione intramuscolare solo a seguito di una precisa indicazione del vostro medico.

**Preparazione di Humalog**

- Humalog é già disciolto in acqua, per cui non dovete miscelarlo. State però attenti ad utilizzarlo solo se il suo aspetto é uguale a quello dell'acqua. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle solide. Controllate tutto questo prima di ogni iniezione.

**Iniezione di Humalog**

- Per prima cosa, lavatevi le mani.

- Prima di effettuare l'iniezione, disinfettate la cute con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool. Disinfettate il tappo di gomma del flacone, ma non rimuovetelo.

- Usate una siringa ed un ago sterili per perforare il tappo di gomma ed aspirare la quantità necessaria di Humalog che vi dovete iniettare. Il vostro medico od il centro antidiabetico vi indicheranno esattamente come fare. **Evitate assolutamente di condividere con altri siringhe ed aghi.**

- Iniettatevi il farmaco sottocute, come vi é stato insegnato. Non iniettatelo direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasciate l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuri di esservi iniettati l'intera dose. Non massaggiate la sede cutanea dove avete effettuato l'iniezione. Assicuratevi che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e ricordatevi di ruotare la sede di iniezione, come vi é stato detto.

- Il vostro medico vi dirà se dovete miscelare Humalog con una delle insuline umane. Ad esempio, se avete bisogno di iniettarvi una miscela, aspirate nella siringa Humalog prima di aspirare l'insulina ad azione prolungata. Iniettatevi la miscela subito dopo averla preparata. Ripetete ogni volta esattamente le stesse operazioni. Di norma non dovete miscelare Humalog con una delle insuline umane già miscelate. Non miscelate mai Humalog con insuline animali.

**Impiego di Humalog in una pompa per infusione**

- Le pompe Minimed e Disetronic per l'infusione di insulina possono essere usate per somministrare insulina lispro. Leggete e seguite le istruzioni riportate nella documentazione fornita con la pompa per infusione.

- Assicuratevi di usare il serbatoio ed il catetere appropriati per la vostra pompa.

- Cambiate il set di infusione ogni 48 ore, seguendo una tecnica di asepsi per il suo inserimento.

- Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informatene il vostro medico e considerate la necessità di ridurre o interrompere la vostra infusione di insulina.

- Un malfunzionamento della pompa od un'ostruzione del set di infusione può dare luogo ad un rapido rialzo dei livelli di glicemia. Se sospettate un'interruzione nel flusso di insulina, seguite le istruzioni riportate nella documentazione che accompagna il prodotto e, se lo ritenete opportuno, riferitelo al vostro medico.

- Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

**Guida di autoveicoli ed uso di macchinari**

La vostra capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se avete una reazione ipoglicemica. Tenete presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potreste mettere a rischio voi stessi od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Dovete consultare il vostro medico sulla opportunità di porvi alla guida se avete:
- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

**Emergenze e sovradosaggi**

Se il livello di zucchero nel sangue é basso, assumete tavolette di glucosio o di zucchero, seguiti da frutta o biscotti, quindi state a riposo. Spesso questo é sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se vi accorgete che state peggiorando ed il vostro respiro diviene superficiale e la cute impallidisce, chiamate immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastastanza gravi. Assumete del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottenete una risposta positiva con il glucagone, dovete essere ricoverato in ospedale. Chiedete al vostro medico informazioni sull'impiego del glucagone.

Ipoglicemie o iperglicemie non trattate adeguatamente (vedete ai paragrafi A e B) possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte.

- Tenete sempre di scorta alcune siringhe ed un flacone di Humalog.

- Portate sempre con voi un documento che indichi che siete diabetico.

- Portate sempre con voi dello zucchero.

**Durante la terapia insulinica**

**Problemi usuali del diabete**

**A. Ipoglicemia**

Ipoglicemia ("ipo" - poco zucchero nel sangue) significa che non c'é abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog o di un'altra insulina;

- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;

- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;

- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);

- una variazione nel fabbisogno di insulina;

- un peggioramento di un pre-esistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il vostro livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non siete in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia evitate situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio voi od altri.

**B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica**

Iperglicemia ("Iper" troppo zucchero nel sangue), significa che nel vostro organismo non c'é abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, in un periodo di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi.

**Cercate immediatamente un'assistenza medica.**

**C. Malattie**

Se avete una malattia, in particolare se vi sentite o state male, il vostro fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non state mangiando normalmente, avete ancora bisogno di insulina.** Controllate le vostre urine e il sangue; quando state male seguite le precauzioni che già conoscete ed informate il vostro medico.

**D. Allergia all'insulina**

*Allergia locale.* In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o settimane. Se ciò si verifica, informatene il vostro medico.

*Allergia sistemica.* Questa allergia all'insulina non é frequente. I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- caduta della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritenete che Humalog vi stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avvertite immediatamente il vostro medico.

**E. Lipodistrofia**

Se vi sembra che la cute stia aumentando o diminuendo di spessore nella sede di iniezione, informatene il vostro medico.

**Se compaiono questi od altri effetti collaterali non descritti su questo foglio, avvisate il vostro medico.**

**Come conservare Humalog**

Conservate Humalog in frigorifero a temperatura compresa tra +2°C e +8°C. Non esponetelo vicino ad una sorgente di calore o alla luce diretta del sole. Non congelate Humalog. Se non potete conservare Humalog in frigorifero, potete tenerlo fino a 28 giorni a temperatura ambiente (inferiore a 30°C). Conservate il medicinale fuori della vista e della portata dei bambini. Non usatelo dopo la data di scadenza.

**Ricordate:** questa medicina é stata prescritta a voi. Non datela mai ad altre persone. Anche se altri presentano i vostri stessi sintomi, la medicina potrebbe causare loro dei danni.

**Data di compilazione di questo foglio illustrativo**

10/98

**Per ulteriori informazioni, si prega di contattare il rappresentante locale della Eli Lilly:**

**Belgique/België/Belgien**: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve, 52/1, Stoofstraat, 1000 Bruxelles/Brussel/Brüssel. Tel: (02) 548 84 84.

**Danmark:** Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV Tlf: 38 16 86 00.

**Deutschland:** Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 222

**Ελλάδα:** ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15$^0$ χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.. (01) -6294600.

**España:** Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid). Tel: 900 10 0407.

**France:** Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: 01-49-11-34-34

**Ireland:** Eli Lilly and Co (Ireland) Ltd, 44, Fitzwilliam Place, Dublin 2, Tel: 01 661 4377

**Italia:** Eli Lilly Italia S.p.A, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: 055 42571

**Luxembourg/Luxemburg**: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve, 52/1, Stoofstraat, 1000 Bruxelles/Brussel/Brüssel. Tel: (02) 548 84 84.

**Nederland:** Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 030 60 25 800

**Österreich:** Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.

**Portugal:** Lilly Farma, Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01).412 6600

**Suomi/Finland:** Oy Eli Lilly Finland AB, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16 01641 Vanda. Tel: 09-85 45 250.

**Sverige:** Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 737 8800.

**United Kingdom:** Eli Lilly & Company Ltd, Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY Tel: 01256 315000

**Humalog 100U/ml, soluzione iniettabile in flacone**
**(insulina lispro)**

**Che cosa dovete sapere su Humalog flaconi?**

Leggete attentamente tutto questo foglio illustrativo prima di cominciare ad usare Humalog. Questo foglio illustrativo non contiene. tutte le informazioni su Humalog che potreste aver bisogno di conoscere per cui, per qualunque dubbio, rivolgetevi al vostro medico, al farmacista o ad un infermiere del centro antidiabetico. Questo foglio illustrativo contiene informazioni solo per l'uso di Humalog in flaconi.

**Cosa é Humalog?**

Questo medicinale si chiama Humalog 100 U/ml, soluzione iniettabile in flacone per via sottocutanea. Esso viene usato per la terapia del diabete. Il principio attivo in esso contenuto é l'insulina lispro, che é una forma sintetica di insulina umana. Essa agisce più rapidamente dell'insulina umana normale, grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Di norma dovete iniettarvi Humalog entro i 15 minuti precedenti un pasto. La concentrazione del farmaco é di 100 unità per ogni millilitro (100 U/ml) di soluzione iniettabile e ogni flacone contiene 1000 unità (10 millilitri).

Humalog contiene inoltre i seguenti eccipienti: m-cresolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico 7 H2O, ossido di zinco ed acqua per preparazioni iniettabili. Idrossido di sodio o acido cloridrico possono essere aggiunti per aggiustare il pH.

CONFEZIONE

**Controllate sempre sulla confezione e sull'etichetta del flacone il nome e il tipo di insulina che vi viene consegnata dal farmacista. Assicuratevi che la vostra confezione di Humalog corrisponda a quella che il vostro medico vi ha prescritto.**

Humalog viene preparato in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante"· esso é una forma modificata di insulina umana, ed é quindi diverso dalle altre insuline di origine umana od animale. Humalog è strutturalmente simile all'insulina umana, che é un ormone naturale prodotto dal pancreas.

Humalog é prodotto da:

- Lilly France SA, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Lilly Deutschland GmbH, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germania.
- Lilly S.A. Avda. de la Industria 30, Poligono Industrial, 28108 Alcobendas (Madrid), Spagna.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT Nieuwegein, Olanda.

**Perché dovete usare Humalog?**

La vostra malattia, il diabete, deriva dal fatto che il vostro pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog sostituisce l'insulina prodotta dal vostro organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Il farmaco agisce molto rapidamente e dura per un periodo di tempo più breve rispetto ad un'insulina solubile (da 2 a 5 ore).

Il vostro medico può prescrivervi l'uso di Humalog insieme ad un'insulina umana ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionata con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambiate tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Fate molta attenzione quando cambiate il tipo di insulina.

**Prima di iniettarvi Humalog**

**Rendete privo di rischi l'uso di Humalog.**

- **Se ritenete che stia subentrando una situazione di "ipoglicemia" (basso livello di zuchhero nel sangue), non iniettatevi Humalog e non ponetevi alla guida. Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**

- Se avete avuto una reazione allergica ad un prodotto Humalog (vedere al paragrafo D), informatene il vostro medico, il farmacista, o un infermiere del centro antidiabetico.

- Se il vostro livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che state effettuando, potreste non accorgervi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. Dovete porre molta attenzione all'orario e alla quantità dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Dovete inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.

- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il trasferimento da insulina animale ad insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se avete frequentemente ipoglicemia, o avete difficoltà nel riconoscerla, parlatene con il vostro medico.

**Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, riferitelo al vostro medico, al farmacista, o all'infermiere del centro antidiabetico.**

- Siete stato malato di recente?

- State assumendo **altri** farmaci? I vostri fabbisogni insulinici possono cambiare se state assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se state effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assumete ipoglicemizzanti orali, aspirina, antibiotici sulfamidici, octreotide, "$beta_2$ stimolanti" (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina), alcuni antidepressivi.

- Avete problemi con il fegato o con i reni?

- State facendo più esercizio fisico del solito?

- Siete incinta, o state programmando una gravidanza, o state allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se state allattando, potreste aver bisogno di modificare la quantità di insulina che state assumendo o la dieta.

Il vostro fabbisogno insulinico può cambiare se assumete dell'alcool.

Inoltre avvertite il vostro medico, il farmacista, o un infermiere del centro antidiabetico se state programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari Paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando siete a casa.

**Istruzioni per l'uso di Humalog**

**Dosaggio**

- Di norma, dovete iniettarvi Humalog nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, potete effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, seguite esattamente le istruzioni del vostro medico: esse valgono esclusivamente per voi. Seguitele esattamente e fatevi controllare periodicamente nel centro antidiabetico.

- Se cambiate il tipo di insulina che state usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potreste avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.

- Effettuate l'iniezione di Humalog sotto la cute. Fate una iniezione intramuscolare solo a seguito di una precisa indicazione del vostro medico.

**Preparazione di Humalog**

- Humalog é già disciolto in acqua, per cui non dovete miscelarlo. State però attenti ad utilizzarlo **solo** se il suo aspetto é uguale a quello dell'acqua. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle solide. Controllate tutto questo prima di ogni iniezione.

**Iniezione di Humalog**

- Per prima cosa, lavatevi le mani.

- Prima di effettuare l'iniezione, disinfettate la cute con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool. Disinfettate il tappo di gomma del flacone, ma non rimuovetelo.

- Usate una siringa ed un ago sterili per perforare il tappo di gomma ed aspirare la quantità necessaria di Humalog che vi dovete iniettare. Il vostro medico od il centro antidiabetico vi indicheranno esattamente come fare. **Evitate assolutamente di condividere con altri siringhe ed aghi.**

- Iniettatevi il farmaco sottocute, come vi é stato insegnato. Non iniettatelo direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasciate l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuri di esservi iniettati l'intera dose. Non massaggiate la sede cutanea dove avete effettuato l'iniezione. Assicuratevi che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e ricordatevi di ruotare la sede di iniezione, come vi é stato detto.

- Il vostro medico vi dirà se dovete miscelare Humalog con una delle insuline umane. Ad esempio, se avete bisogno di iniettarvi una miscela, aspirate nella siringa Humalog prima di aspirare l'insulina ad azione prolungata. Iniettatevi la miscela subito dopo averla preparata. Ripetete ogni volta esattamente le stesse operazioni. Di norma non dovete miscelare Humalog con una delle insuline umane già miscelate. Non miscelate mai Humalog con insuline animali.

**Impiego di Humalog in una pompa per infusione**

- Le pompe Minimed e Disetronic per l'infusione di insulina possono essere usate per somministrare insulina lispro. Leggete e seguite le istruzioni riportate nella documentazione fornita con la pompa per infusione.

- Assicuratevi di usare il serbatoio ed il catetere appropriati per la vostra pompa.

- Cambiate il set di infusione ogni 48 ore, seguendo una tecnica di asepsi per il suo inserimento.

- Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informatene il vostro medico e considerate la necessità di ridurre o interrompere la vostra infusione di insulina.

- Un malfunzionamento della pompa od un'ostruzione del set di infusione può dare luogo ad un rapido rialzo dei livelli di glicemia. Se sospettate un'interruzione nel flusso di insulina, seguite le istruzioni riportate nella documentazione che accompagna il prodotto e, se lo ritenete opportuno, riferitelo al vostro medico.

- Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

**Guida di autoveicoli ed uso di macchinari**

La vostra capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se avete una reazione ipoglicemica. Tenete presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potreste mettere a rischio voi stessi od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Dovete consultare il vostro medico sulla opportunità di porvi alla guida se avete:
- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

**Emergenze e sovradosaggi**

Se il livello di zucchero nel sangue é basso, assumete tavolette di glucosio o di zucchero, seguiti da frutta o biscotti, quindi state a riposo. Spesso questo é sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se vi accorgete che state peggiorando ed il vostro respiro diviene superficiale e la cute impallidisce, chiamate immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastastanza gravi. Assumete del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottenete una risposta positiva con il glucagone, dovete essere ricoverato in ospedale. Chiedete al vostro medico informazioni sull'impiego del glucagone.

Ipoglicemie o iperglicemie non trattate adeguatamente (vedete ai paragrafi A e B) possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte.

- Tenete sempre di scorta alcune siringhe ed un flacone di Humalog.

- Portate sempre con voi un documento che indichi che siete diabetico.

- Portate sempre con voi dello zucchero.

## Durante la terapia insulinica

**Problemi usuali del diabete**

**A. Ipoglicemia**

Ipoglicemia ("ipo" - poco zucchero nel sangue) significa che non c'é abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog o di un'altra insulina;

- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;

- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;

- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);

- una variazione nel fabbisogno di insulina;

- un peggioramento di un pre-esistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il vostro livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non siete in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia evitate situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio voi od altri.

**B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica**

Iperglicemia ("Iper" - troppo zucchero nel sangue), significa che nel vostro organismo non c'é abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, in un periodo di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi.

**Cercate immediatamente un'assistenza medica.**

**C. Malattie**

Se avete una malattia, in particolare se vi sentite o state male, il vostro fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non state mangiando normalmente, avete ancora bisogno di insulina.** Controllate le vostre urine e il sangue; quando state male seguite le precauzioni che già conoscete ed informate il vostro medico.

**D. Allergia all'insulina**

*Allergia locale.* In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o settimane. Se ciò si verifica, informatene il vostro medico.

*Allergia sistemica.* Questa allergia all'insulina non é frequente. I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- caduta della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritenete che Humalog vi stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avvertite immediatamente il vostro medico.

**E. Lipodistrofia**

Se vi sembra che la cute stia aumentando o diminuendo di spessore nella sede di iniezione, informatene il vostro medico.

**Se compaiono questi od altri effetti collaterali non descritti su questo foglio, avvisate il vostro medico.**

**Come conservare Humalog**

Conservate Humalog in frigorifero a temperatura compresa tra +2°C e +8°C. Non esponetelo vicino ad una sorgente di calore o alla luce diretta del sole. Non congelate Humalog. Se non potete conservare Humalog in frigorifero, potete tenerlo fino a 28 giorni a temperatura ambiente (inferiore a 30°C). Conservate il medicinale fuori della vista e della portata dei bambini. Non usatelo dopo la data di scadenza.

**Ricordate:** questa medicina é stata prescritta a voi. Non datela mai ad altre persone. Anche se altri presentano i vostri stessi sintomi, la medicina potrebbe causare loro dei danni.

**Data di compilazione di questo foglio illustrativo**

10/98

**Per ulteriori informazioni, si prega di contattare il rappresentante locale della Eli Lilly:**

**Belgique/België/Belgien**: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve, 52/1, Stoofstraat, 1000 Bruxelles/Brussel/Brüssel. Tel: (02) 548 84 84.

**Danmark:** Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV Tlf: 38 16 86 00.

**Deutschland:** Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 222

**Ελλάδα:** ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15$^{0}$ χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: (01) -6294600.

**España:** Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid). Tel: 900 10 0407.

**France:** Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: 01-49-11-34-34

**Ireland:** Eli Lilly and Co (Ireland) Ltd, 44, Fitzwilliam Place, Dublin 2, Tel: 01 661 4377

**Italia:** Eli Lilly Italia S.p.A, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: 055 42571

**Luxembourg/Luxemburg**: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve, 52/1, Stoofstraat, 1000 Bruxelles/Brussel/Brüssel. Tel: (02) 548 84 84.

**Nederland:** Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 030 60 25 800

**Österreich:** Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.

**Portugal:** Lilly Farma, Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01)-412 6600

**Suomi/Finland:** Oy Eli Lilly Finland AB, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16 01641 Vanda. Tel: 09-85 45 250.

**Sverige:** Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 737 8800.

**United Kingdom:** Eli Lilly & Company Ltd, Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY Tel: 01256 315000

## Humalog 100 U/ml, soluzione iniettabile in cartuccia (1,5 ml)
## (insulina lispro)

### Che cosa dovete sapere su Humalog cartucce?

Leggete attentamente tutto questo foglio illustrativo prima di cominciare ad usare Humalog. Questo foglio illustrativo non contiene tutte le informazioni su Humalog che potreste aver bisogno di conoscere per cui, per qualunque dubbio, rivolgetevi al vostro medico, al farmacista, o ad un infermiere del centro antidiabetico. Questo foglio illustrativo contiene informazioni solo per l'uso di Humalog in cartucce.

### Cosa é Humalog?

Questo medicinale si chiama Humalog 100 U/ml, soluzione iniettabile in cartuccia per via sottocutanea. Esso viene usato per la terapia del diabete. Il principio attivo in esso contenuto é l'insulina lispro, che é una forma sintetica di insulina umana. Essa agisce più rapidamente dell'insulina umana normale, grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Di norma dovete iniettarvi Humalog entro i 15 minuti precedenti un pasto. La concentrazione del farmaco é di 100 unità per ogni millilitro (100U/ml) di soluzione iniettabile e ogni cartuccia contiene 150 unità (1,5 millilitri).

Humalog contiene inoltre i seguenti eccipienti: m-cresolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico 7 $H_2O$, ossido di zinco ed acqua per preparazioni iniettabili. Idrossido di sodio o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

CONFEZIONE

**Cartuccia da 1,5 ml - da usare solo con penna da 1,5 ml. Non usare con penna da 3 ml**

**Controllate sempre sulla confezione e sull'etichetta della cartuccia il nome e il tipo di insulina che vi viene consegnata dal farmacista. Assicuratevi che la vostra confezione di Humalog corrisponda a quella che il vostro medico vi ha prescritto.**

Humalog viene preparato in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante": esso é una forma modificata di insulina umana, ed é quindi diverso dalle altre insuline di origine umana od animale. Humalog è strutturalmente simile all'insulina umana, che é un ormone naturale prodotto dal pancreas.

Humalog é prodotto da:

- Lilly France SA, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Lilly S.A. Avda. de la Industria 30, Poligono Industrial, 28108 Alcobendas (Madrid), Spagna.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT Nieuwegein, Olanda.

### Perché dovete usare Humalog?

La vostra malattia, il diabete, deriva dal fatto che il vostro pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog sostituisce l'insulina prodotta dal vostro organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Il farmaco agisce molto rapidamente e dura per un periodo di tempo più breve rispetto ad un'insulina solubile (da 2 a 5 ore).

Il vostro medico può prescrivervi l'uso di Humalog insieme ad un'insulina umana ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionata con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambiate tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Fate molta attenzione quando cambiate il tipo di insulina.

**Prima di iniettarvi Humalog**

**Rendete privo di rischi l'uso di Humalog.**

- **Se ritenete che stia subentrando una situazione di "ipoglicemià" (basso livello di zucchero nel sangue), non iniettatevi Humalog e non ponetevi alla guida. Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**

- Se avete avuto una reazione allergica ad un prodotto Humalog (vedete al paragrafo D), informatene il vostro medico, il farmacista, o un infermiere del centro antidiabetico.

- Se il vostro livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che state effettuando, potreste non accorgervi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. Dovete porre molta attenzione all'orario e alla quantità dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Dovete inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.

- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il trasferimento da insulina animale ad insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se avete frequentemente ipoglicemia, o avete difficoltà nel riconoscerla, parlatene con il vostro medico.

**Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, riferitelo al vostro medico, al farmacista, o all'infermiere del centro antidiabetico.**

- Siete stato malato di recente?

- State assumendo **altri** farmaci? I vostri fabbisogni insulinici possono cambiare se state assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se state effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assumete ipoglicemizzanti orali, aspirina, antibiotici sulfamidici, octreotide, "$beta_2$ stimolanti" (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina), alcuni antidepressivi.

- Avete problemi con il fegato o con i reni?

- State facendo più esercizio fisico del solito?

- Siete incinta, o state programmando una gravidanza, o state allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se state allattando, potreste aver bisogno di modificare la quantità di insulina che state assumendo o la dieta.

Se vi viene abitualmente prescritto l'uso del prodotto in flaconi da 40 U/ml, non prelevate insulina da una cartuccia da 100 U/ml usando lo stesso tipo di siringa che impiegate con il flacone da 40 U/ml.

Il vostro fabbisogno insulinico può cambiare se assumete dell'alcool.

Inoltre avvertite il vostro medico, il farmacista, o un infermiere del centro antidiabetico se state programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari Paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando siete a casa.

## Istruzioni per l'uso di Humalog

### Dosaggio

- Di norma, dovete iniettarvi Humalog nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, potete effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, seguite esattamente le istruzioni del vostro medico: esse valgono esclusivamente per voi. Seguitele esattamente e fatevi controllare periodicamente nel centro antidiabetico.

- Se cambiate il tipo di insulina che state usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potreste avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.

- Effettuate l'iniezione di Humalog sotto la cute. Fate una iniezione intramuscolare solo a seguito di una precisa indicazione del vostro medico.

### Preparazione di Humalog

- Humalog é già disciolto in acqua, per cui non dovete miscelarlo. State però attenti ad utilizzarlo solo se il suo aspetto é uguale a quello dell'acqua. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle solide. Controllate tutto questo prima di ogni iniezione.

### Preparazione della penna

- Per prima cosa, lavatevi le mani. Disinfettate la membrana di gomma della cartuccia.

- **Dovete usare Humalog cartucce solo con penne compatibili con marchio CE. Assicuratevi che le parole Humalog o Lilly cartucce siano menzionate nel foglio illustrativo che si accompagna alla vostra penna. La cartuccia da 1,5 ml può essere usata solo con la penna da 1,5 ml.**

- Seguite le istruzioni accluse alla penna. Mettete la cartuccia nella penna.

- Predisponete la dose a 1 o 2 unità. Quindi tenete la penna con l'ago inserito rivolto verso l'alto e date dei colpetti sul lato della penna in modo da provocare la fuoriuscita di bolle d'aria. Con la penna ancora rivolta verso l'alto, premete il pulsante di iniezione fino a quando dall'ago non esce una goccia di Humalog. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

### Iniezione di Humalog

- Prima di effettuare l'iniezione, disinfettate accuratamente la cute con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool e quindi iniettatevi il farmaco sottocute come vi è stato insegnato. Non iniettatelo direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasciate per 5 secondi l'ago nella cute per essere sicuri di esservi iniettati l'intera dose. Non massaggiate la sede cutanea dove avete effettuato l'iniezione. Assicuratevi che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e ricordatevi di ruotare la sede di iniezione, come vi é stato detto.

### Impiego di Humalog in una pompa per infusione

- Le pompe Minimed e Disetronic per l'infusione di insulina possono essere usate per somministrare insulina lispro. Leggete e seguite le istruzioni riportate nella documentazione fornita con la pompa per infusione.

- Assicuratevi di usare il serbatoio ed il catetere appropriati per la vostra pompa.
- Cambiate il set di infusione ogni 48 ore, seguendo una tecnica di asepsi per il suo inserimento.
- Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informatene il vostro medico e considerate la necessità di ridurre o interrompere la vostra infusione di insulina.
- Un malfunzionamento della pompa od un'ostruzione del set di infusione può dare luogo ad un rapido rialzo dei livelli di glicemia. Se sospettate un'interruzione nel flusso di insulina, seguite le istruzioni riportate nella documentazione che accompagna il prodotto e, se lo ritenete opportuno, riferitelo al vostro medico.
- Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

**Dopo l'iniezione**

- Non appena avete terminato l'iniezione, togliete l'ago dalla penna. Tale operazione vi consentirà di mantenere Humalog sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condividete con altri i vostri aghi.** Non condividete con altri la vostra penna. Riposizionate il cappuccio sulla penna.

**Iniezioni successive**

- Lasciate la cartuccia nella penna. Prima di ogni successiva iniezione, selezionate 1 o 2 unità e premete quindi il bottone od il pulsante tenendo la penna rivolta verso l'alto fino a provocare la fuoriuscita dall'ago di una goccia di Humalog. Potete valutare quanto Humalog è rimasto nella cartuccia osservandone il livello sul lato di essa. La distanza tra ogni linea corrisponde circa a 10 unità. Se non ne è rimasta abbastanza per la dose successiva, cambiate la cartuccia.

**Non miscelate nessun'altra insulina in Humalog cartuccià. Una volta che la cartuccia è vuota, non riutilizzatela.**

**Guida di autoveicoli ed uso di macchinari**

La vostra capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se avete una reazione ipoglicemica. Tenete presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potreste mettere a rischio voi stessi od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Dovete consultare il vostro medico sulla opportunità di porvi alla guida se avete:
- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

**Emergenze e sovradosaggi**

Se il livello di zucchero nel sangue é basso, assumete tavolette di glucosio o di zucchero, seguiti da frutta o biscotti, quindi state a riposo. Spesso questo é sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se vi accorgete che state peggiorando ed il vostro respiro diviene superficiale e la cute impallidisce, chiamate immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastastanza gravi.

Assumete del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottenete una risposta positiva con il glucagone, dovete essere ricoverato in ospedale. Chiedete al vostro medico informazioni sull'impiego del glucagone.

Ipoglicemie o iperglicemie non trattate adeguatamente (vedete ai paragrafi A e B) possono diventare molto gravi e causare mal di testa; nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte.

- Tenete sempre di scorta alcune siringhe ed un flacone di Humalog, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso perdiate la penna o le cartucce o che queste risultino danneggiate.
- Portate sempre con voi un documento che indichi che siete diabetico.
- Portate sempre con voi dello zucchero.

**Durante la terapia insulinica**

**Problemi usuali del diabete**

**A. Ipoglicemia**

Ipoglicemia ("ipo" - poco zucchero nel sangue) significa che non c'é abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un pre-esistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il vostro livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non siete in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia evitate situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio voi od altri.

**B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica**

Iperglicemia ("Iper" - troppo zucchero nel sangue), significa che nel vostro organismo non c'é abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, in un periodo di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- inappetenza
- arrossamento del viso
- alito dall'odore di frutta
- sete
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi.

**Cercate immediatamente un'assistenza medica.**

C. Malattie

Se avete una malattia, in particolare se vi sentite o state male, il vostro fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non state mangiando normalmente, avete ancora bisogno di insulina.** Controllate le vostre urine e il sangue; quando state male seguite le precauzioni che già conoscete ed informate il vostro medico.

**D. Allergia all'insulina**

*Allergia locale.* In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o settimane. Se ciò si verifica, informatene il vostro medico.

*Allergia sistemica.* Questa allergia all'insulina non é frequente. I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- caduta della pressione arteriosa
- respirazione difficoltosa
- battito cardiaco accelerato
- dispnea
- sudorazione

Se ritenete che Humalog vi stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avvertite immediatamente il vostro medico.

**E. Lipodistrofia**

Se vi sembra che la cute stia aumentando o diminuendo di spessore nella sede di iniezione, informatene il vostro medico.

**Se compaiono questi o altri effetti collaterali non descritti su questo foglio, avvisate il vostro medico.**

**Come conservare Humalog**

Conservate Humalog in frigorifero a temperatura compresa tra +2°C e +8°C. Non esponetelo vicino ad una sorgente di calore o alla luce diretta del sole. Non congelate Humalog. Se non potete conservare Humalog in frigorifero, potete tenerlo fino a 28 giorni a temperatura ambiente (inferiore a 30°C). Non conservate in frigorifero la penna e le cartucce che state usando. Conservate il medicinale fuori della vista e della portata dei bambini. Non usatelo dopo la data di scadenza.

**Ricordate:** questa medicina é stata prescritta a voi. Non datela mai ad altre persone. Anche se altri presentano i vostri stessi sintomi, la medicina potrebbe causare loro dei danni.

**Data di compilazione di questo foglio illustrativo**

10/98

**Per ulteriori informazioni, si prega di contattare il rappresentante locale della Eli Lilly:**

**Belgique/België/Belgien:** Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve, 52/1, Stoofstraat, 1000 Bruxelles/Brussel/Brüssel. Tel: (02) 548 84 84.

**Danmark:** Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.

**Deutschland:** Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 222

**Ελλάδα:** ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15$^{0}$ χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: (01) -6294600.

**España:** Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid). Tel: 900 10 0407.

**France:** Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: 01-49-11-34-34

**Ireland:** Eli Lilly and Co (Ireland) Ltd, 44, Fitzwilliam Place, Dublin 2, Tel: 01 661 4377

**Italia:** Eli Lilly Italia S.p.A, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: 055 42571

**Luxembourg/Luxemburg:** Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve, 52/1, Stoofstraat, 1000 Bruxelles/Brussel/Brüssel. Tel: (02) 548 84 84.

**Nederland:** Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 030 - 60 25 800

**Österreich:** Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.

**Portugal:** Lilly Farma, Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600

**Suomi/Finland:** Oy Eli Lilly Finland AB, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16 01641 Vanda. Tel: 09-85 45 250.

**Sverige:** Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 737 8800.

**United Kingdom:** Eli Lilly & Company Ltd, Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY Tel: 01256 315000

**Humalog 100 U/ml, soluzione iniettabile in cartuccia (3 ml)**
**(insulina lispro)**

**Che cosa dovete sapere su Humalog cartucce?**

Leggete attentamente tutto questo foglio illustrativo prima di cominciare ad usare Humalog. Questo foglio illustrativo non contiene tutte le informazioni su Humalog che potreste aver bisogno di conoscere per cui, per qualunque dubbio, rivolgetevi al vostro medico, al farmacista, o ad un infermiere del centro antidiabetico. Questo foglio illustrativo contiene informazioni solo per l'uso di Humalog in cartucce.

**Cosa é Humalog?**

Questo medicinale si chiama Humalog 100 U/ml, soluzione iniettabile in cartuccia per via sottocutanea. Esso viene usato per la terapia del diabete. Il principio attivo in esso contenuto é l'insulina lispro, che é una forma sintetica di insulina umana. Essa agisce più rapidamente dell'insulina umana normale, grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Di norma dovete iniettarvi Humalog entro i 15 minuti precedenti un pasto. La concentrazione del farmaco é di 100 unità per ogni millilitro (100U/ml) di soluzione iniettabile e ogni cartuccia contiene 300 unità (3 millilitri).

Humalog contiene inoltre i seguenti eccipienti: m-cresolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico 7 H2O, ossido di zinco ed acqua per preparazioni iniettabili. Idrossido di sodio o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

CONFEZIONE

**Cartuccia da 3 ml - da usare solo con penna da 3 ml. Non usare con penna da 1,5 ml.**

**Controllate sempre sulla confezione e sull'etichetta della cartuccia il nome e il tipo di insulina che vi viene consegnata dal farmacista. Assicuratevi che la vostra confezione di Humalog corrisponda a quella che il vostro medico vi ha prescritto.**

Humalog viene preparato in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante"· esso é una forma modificata di insulina umana, ed é quindi diverso dalle altre insuline di origine umana od animale. Humalog è strutturalmente simile all'insulina umana, che é un ormone naturale prodotto dal pancreas.

Humalog é prodotto da:

- Lilly France SA, Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Poligono Industrial, 28108 Alcobendas (Madrid), Spagna.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT Nieuwegein, Olanda.

**Perché dovete usare Humalog?**

La vostra malattia, il diabete, deriva dal fatto che il vostro pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog sostituisce l'insulina prodotta dal vostro organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Il farmaco agisce molto rapidamente e dura per un periodo di tempo più breve rispetto ad un'insulina solubile (da 2 a 5 ore).

Il vostro medico può prescrivervi l'uso di Humalog insieme ad un'insulina umana ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionata con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambiate tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Fate molta attenzione quando cambiate il tipo di insulina.

**Prima di iniettarvi Humalog**

**Rendete privo di rischi l'uso di Humalog.**

- **Se ritenete che stia subentrando una situazione di "ipoglicemia" (basso livello di zucchero nel sangue), non iniettatevi Humalog e non ponetevi alla guida. Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**

- Se avete avuto una reazione allergica ad un prodotto Humalog (vedete al paragrafo D), informatene il vostro medico, il farmacista, o un infermiere del centro antidiabetico.

- Se il vostro livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che state effettuando, potreste non accorgervi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. Dovete porre molta attenzione all'orario e alla quantità dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Dovete inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.

- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il trasferimento da insulina animale ad insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se avete frequentemente ipoglicemia, o avete difficoltà nel riconoscerla, parlatene con il vostro medico.

**Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, riferitelo al vostro medico, al farmacista, o all'infermiere del centro antidiabetico.**

- Siete stato malato di recente?

- State assumendo **altri** farmaci? I vostri fabbisogni insulinici possono cambiare se state assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se state effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assumete ipoglicemizzanti orali, aspirina, antibiotici sulfamidici, octreotide, "beta$_2$ stimolanti" (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina), alcuni antidepressivi.

- Avete problemi con il fegato o con i reni?

- State facendo più esercizio fisico del solito?

- Siete incinta, o state programmando una gravidanza, o state allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se state allattando, potreste aver bisogno di modificare la quantità di insulina che state assumendo o la dieta.

Se vi viene abitualmente prescritto l'uso del prodotto in flaconi da 40 U/ml, non prelevate insulina da una cartuccia da 100 U/ml usando lo stesso tipo di siringa che impiegate con il flacone da 40 U/ml.

Il vostro fabbisogno insulinico può cambiare se assumete dell'alcool.

Inoltre avvertite il vostro medico, il farmacista, o un infermiere del centro antidiabetico se state programmando un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari Paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando siete a casa.

**Istruzioni per l'uso di Humalog**

**Dosaggio**

- Di norma, dovete iniettarvi Humalog nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, potete effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, seguite esattamente le istruzioni del vostro medico: esse valgono esclusivamente per voi. Seguitele esattamente e fatevi controllare periodicamente nel centro antidiabetico.

- Se cambiate il tipo di insulina che state usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potreste avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.

- Effettuate l'iniezione di Humalog sotto la cute. Fate una iniezione intramuscolare solo a seguito di una precisa indicazione del vostro medico.

**Preparazione di Humalog**

- Humalog é già disciolto in acqua, per cui non dovete miscelarlo. State però attenti ad utilizzarlo solo se il suo aspetto é uguale a quello dell'acqua. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle solide. Controllate tutto questo prima di ogni iniezione.

**Preparazione della penna**

- Per prima cosa, lavatevi le mani. Disinfettate la membrana di gomma della cartuccia.

- **Dovete usare Humalog cartucce solo con penne compatibili con marchio CE. Assicuratevi che le parole Humalog o Lilly cartucce siano menzionate nel foglio illustrativo che si accompagna alla vostra penna. La cartuccia da 3 ml può essere usata solo con la penna da 3 ml.**

- Seguite le istruzioni accluse alla penna. Mettete la cartuccia nella penna.

- Predisponete la dose a 1 o 2 unità. Quindi tenete la penna con l'ago inserito rivolto verso l'alto e date dei colpetti sul lato della penna in modo da provocare la fuoriuscita di bolle d'aria. Con la penna ancora rivolta verso l'alto, premete il pulsante di iniezione fino a quando dall'ago non esce una goccia di Humalog. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

**Iniezione di Humalog**

- Prima di effettuare l'iniezione, disinfettate accuratamente la cute con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool e quindi iniettatevi il farmaco sottocute come vi è stato insegnato. Non iniettatelo direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasciate per 5 secondi l'ago nella cute per essere sicuri di esservi iniettati l'intera dose. Non massaggiate la sede cutanea dove avete effettuato l'iniezione. Assicuratevi che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e ricordatevi di ruotare la sede di iniezione, come vi é stato detto.

**Impiego di Humalog in una pompa per infusione**

- Le pompe Minimed e Disetronic per l'infusione di insulina possono essere usate per somministrare insulina lispro. Leggete e seguite le istruzioni riportate nella documentazione fornita con la pompa per infusione.

- Assicuratevi di usare il serbatoio ed il catetere appropriati per la vostra pompa.

- Cambiate il set di infusione ogni 48 ore, seguendo una tecnica di asepsi per il suo inserimento.

- Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informatene il vostro medico e considerate la necessità di ridurre o interrompere la vostra infusione di insulina.

- Un malfunzionamento della pompa od un'ostruzione del set di infusione può dare luogo ad un rapido rialzo dei livelli di glicemia. Se sospettate un'interruzione nel flusso di insulina, seguite le istruzioni riportate nella documentazione che accompagna il prodotto e, se lo ritenete opportuno, riferitelo al vostro medico.

- Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

**Dopo l'iniezione**

- Non appena avete terminato l'iniezione, togliete l'ago dalla penna. Tale operazione vi consentirà di mantenere Humalog sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condividete con altri i vostri aghi.** Non condividete con altri la vostra penna. Riposizionate il cappuccio sulla penna.

**Iniezioni successive**

- Lasciate la cartuccia nella penna. Prima di ogni successiva iniezione, selezionate 1 o 2 unità e premete quindi il bottone tenendo la penna rivolta verso l'alto fino a provocare la fuoriuscita dall'ago di una goccia di Humalog. Potete valutare quanto Humalog è rimasto nella cartuccia osservandone il livello sul lato di essa. La distanza tra ogni linea corrisponde circa a 20 unità. Se non ne è rimasta abbastanza per la dose successiva, cambiate la cartuccia.

**Non miscelate nessun'altra insulina in Humalog cartuccia. Una volta che la cartuccia è vuota, non riutilizzatela.**

**Guida di autoveicoli ed uso di macchinari**

La vostra capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se avete una reazione ipoglicemica. Tenete presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potreste mettere a rischio voi stessi od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Dovete consultare il vostro medico sulla opportunità di porvi alla guida se avete:

- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

**Emergenze e sovradosaggi**

Se il livello di zucchero nel sangue é basso, assumete tavolette di glucosio o di zucchero, seguiti da frutta o biscotti, quindi state a riposo. Spesso questo é sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se vi accorgete che state peggiorando ed il vostro respiro diviene superficiale e la cute impallidisce, chiamate immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastastanza gravi. Assumete del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottenete una risposta positiva con il glucagone, dovete essere ricoverato in ospedale. Chiedete al vostro medico informazioni sull'impiego del glucagone.

Ipoglicemie o iperglicemie non trattate adeguatamente (vedete ai paragrafi A e B) possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte.

- Tenete sempre di scorta alcune siringhe ed un flacone di Humalog, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso perdiate la penna o le cartucce o che queste risultino danneggiate.

- Portate sempre con voi un documento che indichi che siete diabetico.
- Portate sempre con voi dello zucchero.

**Durante la terapia insulinica**

**Problemi usuali del diabete**

**A. Ipoglicemia**

Ipoglicemia ("ipo" - poco zucchero nel sangue) significa che non c'é abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un pre-esistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il vostro livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non siete in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia evitate situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio voi od altri.

**B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica**

Iperglicemia ("Iper" - troppo zucchero nel sangue), significa che nel vostro organismo non c'é abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, in un periodo di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi.

**Cercate immediatamente un'assistenza medica.**

**C. Malattie**

Se avete una malattia, in particolare se vi sentite o state male, il vostro fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non state mangiando normalmente, avete ancora bisogno di insulina.** Controllate le vostre urine e il sangue; quando state male seguite le precauzioni che già conoscete ed informate il vostro medico.

**D. Allergia all'insulina**

*Allergia locale.* In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o settimane. Se ciò si verifica, informatene il vostro medico.

*Allergia sistemica.* Questa allergia all'insulina non é frequente. I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- caduta della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritenete che Humalog vi stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avvertite immediatamente il vostro medico.

**E. Lipodistrofia**

Se vi sembra che la cute stia aumentando o diminuendo di spessore nella sede di iniezione, informatene il vostro medico.

**Se compaiono questi o altri effetti collaterali non descritti su questo foglio, avvisate il vostro medico.**

**Come conservare Humalog**

Conservate Humalog in frigorifero a temperatura compresa tra +2°C e +8°C. Non esponetelo vicino ad una sorgente di calore o alla luce diretta del sole. Non congelate Humalog. Se non potete conservare Humalog in frigorifero, potete tenerlo fino a 28 giorni a temperatura ambiente (inferiore a 30°C). Non conservate in frigorifero la penna e le cartucce che state usando. Conservate il medicinale fuori della vista e della portata dei bambini. Non usatelo dopo la data di scadenza.

**Ricordate:** questa medicina é stata prescritta a voi. Non datela mai ad altre persone. Anche se altri presentano i vostri stessi sintomi, la medicina potrebbe causare loro dei danni.

**Data di compilazione di questo foglio illustrativo**

10/98

**Per ulteriori informazioni, si prega di contattare il rappresentante locale della Eli Lilly:**

**Belgique/België/Belgien**: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve, 52/1, Stoofstraat, 1000 Bruxelles/Brussel/Brüssel. Tel: (02) 548 84 84.

**Danmark:** Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV Tlf: 38 16 86 00.

**Deutschland:** Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 222

**Ελλάδα:** ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε, 15$^{0}$ χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας, Τ.Κ. 145 64 Κηφισιά. Τηλ.: (01) -6294600.

**España:** Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas (Madrid). Tel: 900 10 0407.

**France:** Lilly France S.A., 203 Bureaux de la Colline, 92213 Saint-Cloud. Tel: 01-49-11-34-34

**Ireland:** Eli Lilly and Co (Ireland) Ltd, 44, Fitzwilliam Place, Dublin 2, Tel: 01 661 4377

**Italia:** Eli Lilly Italia S.p.A, Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: 055 42571

**Luxembourg/Luxemburg**: Eli Lilly Benelux S.A., Rue de l'Etuve, 52/1, Stoofstraat, 1000 Bruxelles/Brussel/Brüssel. Tel: (02) 548 84 84.

**Nederland:** Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 030 - 60 25 800

**Österreich:** Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien. Tel: (1) 711 78-0.

**Portugal:** Lilly Farma, Produtos Farmacêuticos, Lda, Rua Dr. António Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Algés. Tel: (01) 412 6600

**Suomi/Finland:** Oy Eli Lilly Finland AB, PL 16, 01641 Vantaa. Puh: (09)-85 45 250. Box 16 01641 Vanda. Tel: 09-85 45 250.

**Sverige:** Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm. Tel: (08) 737 8800.

**United Kingdom:** Eli Lilly & Company Ltd, Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY Tel: 01256 315000

**99A4504**

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(2651420/1) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.

## MODALITÀ PER LA VENDITA

**La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:**

- **presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10;**
- **presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.**

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato Direzione Marketing e Commerciale Piazza G. Verdi, 10 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

## PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1999

*Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 1999*
*i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1999 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1999*

### PARTE PRIMA - SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI

***Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili***

| Tipo | Descrizione | | L. |
|---|---|---|---|
| **Tipo A** | Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari: | | |
| | annuale | L. | 508.000 |
| | semestrale | L. | 289.000 |
| **Tipo A1** | Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi: | | |
| | annuale | L. | 416.000 |
| | semestrale | L. | 231.000 |
| **Tipo A2** | Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i provvedimenti non legislativi: | | |
| | annuale | L. | 115.500 |
| | semestrale | L. | 69.000 |
| **Tipo B** | Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale: | | |
| | annuale | L. | 107.000 |
| | semestrale | L. | 70.000 |
| **Tipo C** | Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee: | | |
| | annuale | L. | 273.000 |
| | semestrale | L. | 150.000 |
| **Tipo D** | Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali: | | |
| | annuale | L. | 106.000 |
| | semestrale | L. | 68.000 |
| **Tipo E** | Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni: | | |
| | annuale | L. | 267.000 |
| | semestrale | L. | 145.000 |
| **Tipo F** | *Completo*. Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e non legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (ex tipo F): | | |
| | annuale | L. | 1.097.000 |
| | semestrale | L. | 593.000 |
| **Tipo F1** | Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso il tipo A2): | | |
| | annuale | L. | 982.000 |
| | semestrale | L. | 520.000 |

*Integrando con la somma di* **L. 150.000** *il versamento relativo al tipo di abbonamento della* Gazzetta Ufficiale *parte prima prescelto, si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1999.*

| | | |
|---|---|---|
| Prezzo di vendita di un fascicolo separato della *serie generale* | L. | 1.500 |
| Prezzo di vendita di un fascicolo separato delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione | L. | 1.500 |
| Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi ed esami»* | L. | 2.800 |
| Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione | L. | 1.500 |
| *Supplementi ordinari* per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione | L. | 1.500 |
| *Supplementi straordinari* per la vendita a fascicoli, ogni 16 pagine o frazione | L. | 1.500 |

### Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

| | | |
|---|---|---|
| Abbonamento annuale | L. | 162.000 |
| Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione | L. | 1.500 |

### Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

| | | |
|---|---|---|
| Abbonamento annuale | L. | 105.000 |
| Prezzo di vendita di un fascicolo separato | L. | 8.000 |

### Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1999
**(Serie generale Supplementi ordinari - Serie speciali)**

| | | |
|---|---|---|
| Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali) | L. | 1.300.000 |
| Vendita singola: ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale | L. | 1.500 |
| Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches) | L. | 4.000 |

*N.B.* — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%.

### PARTE SECONDA - INSERZIONI

| | | |
|---|---|---|
| Abbonamento annuale | L. | 474.000 |
| Abbonamento semestrale | L. | 283.000 |
| Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione | L. | 1.550 |

*I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per* l'estero, *nonché quelli di vendita dei fascicoli delle* annate arretrate, *compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, sono* raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

**Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA**

| Ufficio abbonamenti | Vendita pubblicazioni | Ufficio inserzioni | Numero verde |
|---|---|---|---|
| ☎ 06 85082149/85082221 | ☎ 06 85082150/85082276 | ☎ 06 85082146/85082189 | ☎ 167-864035 |